

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

161537/0257

N° de publication :  
à utiliser que pour les  
commandes de reproduction

2 642 650

②1 N° d'enregistrement national :

90 01389

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/71, 9/00, 47/26.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 5 février 1990.

⑦1 Demandeur(s) : SANDOZ S.A. — CH.

③0 Priorité : GB, 9 février 1989, n° 8902901, 8902898, 13  
février 1989, n° 8903147 et 17 février 1989, n° 8903663.

⑦2 Inventeur(s) : Birgit Hauer ; Ulrich Posanski.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 32 du 10 août 1990.

⑦3 Titulaire(s) :

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz Huningue S.A.

⑤4 Nouvelles compositions pharmaceutiques à base de cyclosporines.

⑤7 La présente invention a pour objet de nouvelles composi-  
tions pharmaceutiques comprenant : a. une cyclosporine  
comme substance active, b. un monoester d'un acide gras  
avec un saccharide et c. un diluant ou véhicule.

FR 2 642 650 - A1

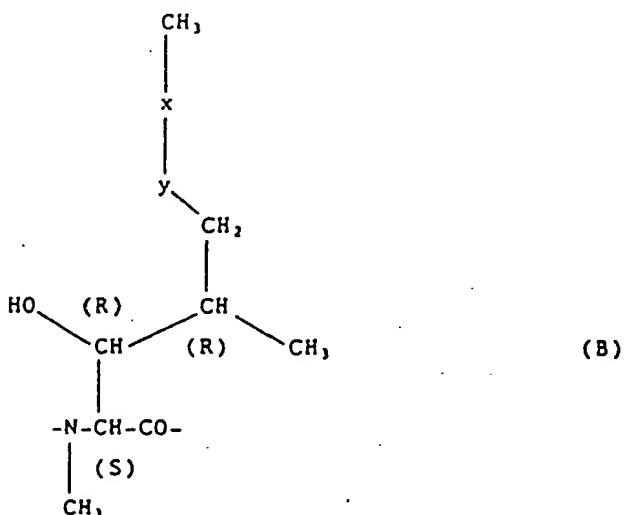
La présente invention a pour objet de nouvelles formulations galéniques comprenant une cyclosporine comme substance active.

Les cyclosporines constituent une classe d'undécapeptides poly-N-méthylés cycliques de structure caractéristique, ayant une activité pharmacologique, en particulier une activité immunosuppressive, anti-inflammatoire et/ou anti-parasitaire. La première des cyclosporines à avoir été isolée est un métabolite fongique d'origine naturelle la Ciclosporine ou Cyclosporine, également connue comme cyclosporine A et disponible dans le commerce sous la marque SANDIMMUN® ou SANDIMMUNE®. La Ciclosporine est la cyclosporine de formule A

-MeBmt- $\alpha$ Abu-Sar-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal-

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 (A)

dans laquelle -MeBmt- signifie un reste N-méthyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-méthyl-(L)thréonyle de formule B



dans laquelle -x-y- signifie -CH=CH- (trans).

A titre de molécule mère de la classe, la

Ciclosporine a fait l'objet jusqu'à présent de la plus grande attention. Le domaine principal d'investigation clinique pour la Ciclosporine a été en tant qu'agent immunosupresseur, en particulier en rapport avec son utilisation chez les receveurs de greffes d'organes, par exemple les greffes du cœur, du poumon, du cœur-poumon, du foie, des reins, du pancréas, de la moelle osseuse, de la peau et de la cornée, en particulier des greffes d'organes allogènes. Dans ce secteur, la Ciclosporine a remporté un succès remarquable et a acquis une excellente réputation.

Dans le même temps, on a recherché de façon intensive des possibilités d'application de la Ciclosporine à diverses maladies auto-immunes et aux états inflammatoires, en particulier aux états inflammatoires ayant une étiologie comprenant une composante auto-immune, comme l'arthrite (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite chronique évolutive et l'arthrite déformante) et les maladies rhumatismales, et des rapports relatifs aux résultats de ces essais *in vitro*, sur les animaux et cliniques sont largement répandus dans la littérature. Comme maladies auto-immunes spécifiques pour lesquelles on a proposé ou utilisé la Ciclosporine, on peut citer les troubles hématologiques auto-immuns (comprenant par exemple l'anémie hémolytique, l'anémie aplastique, l'anémie purement érythrocytaire et la thrombocytopénie idiopathique), le lupus érythémateux systémique, la polychondrite, la sclérodermie, la granulomatose de Wegener, la dermatomyosite, l'hépatite active chronique, la myasthénie grave, le psoriasis, la maladie de Steven-Johnson, la sprue idiopathique, les inflammations intestinales auto-immunes (comprenant par exemple la colite ulcéратive et la maladie de Crohn), l'ophtalmopathie endocrine, la maladie de Graves, la sarcoïdo-

se, la sclérose en plaques, la cirrhose biliaire primitive, le diabète juvénile (diabète sucré de type I), l'uvéite (antérieure et postérieure), la conjonctivite printanière, la kératoconjonctivite sèche, la fibrose pulmonaire interstitielle, l'arthrite psoriasique et la glomérulonéphrite (avec ou sans syndrome néphrotique, par exemple comprenant le syndrome néphrotique idiopathique ou la néphropathie à faibles changements).

Comme autres secteurs de recherche on peut citer les possibilités d'utilisation de la Ciclosporine comme agent anti-parasitaire, en particulier comme agent anti-protozoaire, notamment pour l'utilisation éventuelle dans le traitement de la malaria, de la coccidiomycose et de la schistosomiase, et plus récemment pour supprimer la résistance des tumeurs aux agents anti-néoplasiques etc...

Depuis la découverte de la Ciclosporine, on a isolé et identifié une grande variété de cyclosporines d'origine naturelle et on a préparé de nombreuses autres cyclosporines non naturelles par synthèse totale ou modification chimique ou par application de techniques de cultures modifiées. Cette classe constituée par les cyclosporines est à présent importante et comprend, par exemple les cyclosporines A à z d'origine naturelle (voir Traber et coll. 1, *Helv. Chim. Acta* 60, 1247-1255 (1977); Traber et coll. 2, *Helv. Chim. Acta* 65, 1655-1667 (1982); Kobel et coll., *Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology* 14, 273-340 (1982); et von Wartburg et coll., *Progress in Allergy*, 38, 28-45 (1986)) ainsi que divers dérivés non naturels des cyclosporines et les cyclosporines artificielles et synthétiques, comprenant les dihydro-cyclosporines (dans lesquelles le reste -x-y- du reste -MeBmt- (formule B ci-dessus) est saturé pour donner -x-y- =

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], les cyclosporines de dérivation (par exemple dans lesquelles un autre substituant est introduit sur l'atome de carbone  $\alpha$  du reste sarcosyle en position 3 de la molécule de cyclosporine), les cyclosporines dans lesquelles le reste -MeBmt- est présent sous forme isomère (par exemple dans lesquelles la configuration aux positions 6' et 7' du reste -MeBmt- est cis au lieu de trans), et les cyclosporines dans lesquelles divers amino-acides sont incorporés à des positions spécifiques dans la séquence peptidique, en utilisant par exemple la méthode de synthèse totale pour la préparation des cyclosporines, mise au point par R. Wenger - voir par exemple Traber 1, Traber 2 et Kobel Loc. cit.; les brevets américains n° 4 108 985, 4 210 581 et 4 220 641; les demandes de brevet européen n° 34 567 et 56 782; la demande internationale n° WO 86/02080; Wenger 1, Transp. Proc. 15, Suppl. 1:2230 (1983); Wenger 2, Angew. Chem. Int. Ed., 24 77 (1985); et Wenger 3, Progress in the Chemistry of Organic Naturel Products 50, 123 (1986).

La classe constituée par les cyclosporines est ainsi très vaste et comprend par exemple la [Thr]<sup>2</sup>-[Val]<sup>2</sup>-[Nva]<sup>2</sup>- et [Nva]<sup>2</sup>-[Nva]<sup>5</sup>-Ciclosporine (également connues respectivement comme cyclosporines C, D, G et M), la [3-O-acyl-MeBmt]<sup>1</sup>-Ciclosporine (également connue comme cyclosporine A acétate), la [Dihydro-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-Ciclosporine (également connue comme dihydrocyclosporine D), la [(D)Fluorométhyl-Sar]<sup>3</sup>-Ciclosporine, la [(D)Ser]<sup>4</sup>-Ciclosporine, la [MeIle]<sup>11</sup>-Ciclosporine, la [(D)MeVal]<sup>11</sup>-Ciclosporine (également connue comme cyclosporine H), la [MeAla]<sup>6</sup>-Ciclosporine, la [(D)Pro]<sup>3</sup>-Ciclosporine, la [3'-désoxy-3'-oxo- MeBmt]<sup>1</sup> [Val]<sup>2</sup>- et -[Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporine, etc...

[Conformément à la nomenclature adoptée pour les cyclosporines, ces dernières sont définies par référence à la structure de

la Ciclosporine (c'est-à-dire la Cyclosporine A). Selon cette nomenclature, on indique les restes d'amino-acides présents qui sont différents de ceux présents dans la Ciclosporine (par exemple "[*D*Pro]<sup>3</sup>" pour indiquer que la cyclosporine en question a un reste -*D*Pro- au lieu d'un reste -*Sar* en position 3) et on accolé le nom "Ciclosporine" pour caractériser les autres restes qui sont identiques à ceux présents dans la Ciclosporine. Les restes individuels sont numérotés en partant du reste -MeBmt-, -dihydro-MeBmt- ou ses équivalents en position 1].

NOMBREUSES parmi ces autres cyclosporines, sont celles qui exercent une activité pharmacologique comparable à celle de la Ciclosporine ou une activité plus spécifique, en particulier pour le traitement des tumeurs résistantes à un traitement cytostatique, et la littérature présente diverses propositions pour leur application en thérapeutique.

Malgré la très importante contribution en thérapeutique de la Ciclosporine, en particulier dans le domaine des greffes d'organes et le traitement des maladies auto-immunes, les difficultés rencontrées pour trouver un mode d'administration plus efficace et pratique ainsi que l'existence d'effets secondaires indésirables, en particulier les réactions néphrotoxiques, ont limité sérieusement une plus large application du produit. Les cyclosporines sont fortement hydrophobes. Les formulations liquides proposées, destinées par exemple à une administration des cyclosporines par voie orale, sont donc essentiellement à base d'éthanol et d'huiles ou d'excipients similaires utilisés comme véhicules. Ainsi, le soluté buvable de Ciclosporine disponible dans le commerce comprend de l'éthanol et de l'huile d'olive comme excipients en association avec du Labrafil comme tensio-actif (voir le brevet américain n° 4 388 307). L'utilisation du

soluté buvable et de compositions similaires telles que proposées dans la littérature, n'est toutefois pas exempte de difficultés.

Tout d'abord, la nécessité d'utiliser des huiles ou des excipients à base d'huiles peut donner aux préparations un goût désagréable au palais, ce qui est gênant en particulier pour un traitement de longue durée. Ces effets peuvent être masqués par une présentation sous forme de capsules ou de gélules. Toutefois, pour maintenir la cyclosporine en solution, la teneur en éthanol doit demeurer élevée. L'évaporation de l'éthanol, par exemple des capsules ou des autres formes, par exemple lors de l'ouverture de l'emballage contenant les capsules provoque la formation d'un précipité de cyclosporine. Lorsque de telles compositions sont présentées par exemple sous forme de capsules de gélatine molle, cette difficulté particulière oblige à emballer le produit encapsulé dans un compartiment étanche à l'air, par exemple dans un emballage mono-alvéolaire étanche à l'air ou dans un emballage mono-alvéolaire à feuille d'aluminium. Cela à son tour rend le produit à la fois volumineux et sa préparation onéreuse. Les caractéristiques de stockage des formulations indiquées ci-dessus sont donc loin d'être idéales.

Les valeurs de biodisponibilité obtenues en utilisant les formes galéniques existantes pour l'administration par voie orale de cyclosporine sont également basses et présentent de fortes variations entre patients, catégories de patients et chez le patient lui-même à diverses périodes du traitement. Les rapports présentés dans la littérature indiquent que les traitements courants avec le soluté buvable de Cyclosporine disponible dans le commerce, donnent une biodisponibilité moyenne absolue d'environ 30%, les variations étant fortement marquées entre les caté-

gories de patients, par exemple entre receveurs de greffe du foie (biodisponibilité relativement faible) et de greffe de moelle (biodisponibilité relativement élevée). Les variations constatées de la biodisponibilité entre les patients étant de 1 à quelques pourcents chez certains patients et de 90% ou plus chez d'autres. Comme indiqué plus haut, on a fréquemment observé pour chaque patient des variations importantes de la biodisponibilité au cours du traitement.

Pour un traitement immunosuppresseur efficace, il est important de maintenir les taux de cyclosporine dans le sang et dans le sérum dans un intervalle spécifique. L'intervalle requis peut à son tour varier en fonction des conditions particulières à traiter, par exemple s'il s'agit d'un traitement destiné à éviter le rejet d'une greffe ou à soigner une maladie autoimmune, et si un autre traitement immunosuppresseur est utilisé ou non en même temps que le traitement avec la cyclosporine. Du fait des variations importantes des valeurs de biodisponibilité obtenues avec les formes galéniques habituelles, les doses quotidiennes nécessaires pour obtenir les taux requis dans le sérum sanguin varieront également considérablement d'un individu à l'autre et même pour un seul individu. Cela nécessite donc un contrôle à intervalles réguliers des taux sanguins ou de sérum sanguin des patients soumis à un traitement à la cyclosporine. Ce contrôle qui est généralement effectué par RIA ou selon une technique de dosage radio-immunologique équivalente, par exemple en utilisant les anticorps monoclonaux, doit être effectué régulièrement, ce qui prend inévitablement du temps, n'est pas pratique et augmente fortement le coût total du traitement.

Outre ces difficultés pratiques évidentes, reste l'apparition d'effets secondaires indésirables

déjà mentionnés, que l'on observe lors de l'utilisation des formes à administrer par voie orale.

Pour surmonter ces difficultés, diverses propositions ont été faites dans la technique concernant les formes solides et liquides à administrer par voie orale. La demande de brevet japonais n° 71682/1985 de Takada et coll., suggère l'application de moyens destinés à augmenter la résorption lymphatique des cyclosporines, spécialement par administration en association avec des tensio-actifs. Parmi lesdits tensio-actifs pouvant être utilisés, le document cite les esters d'acides gras du saccharose tels que l'oléate, le palmitate ou le stéarate de saccharose ainsi que d'autres esters d'acides gras, en particulier les esters d'acides gras du sorbitane, tels que l'oléate, le palmitate ou le stéarate de sorbitane. Bien qu'il soit indiqué qu'on peut utiliser des mono- et polyesters, les mono- ou diesters sont préférés en général. D'autres tensio-actifs cités dans ce document comprennent les huiles végétales hydrogénées polyoxyéthylées, comme les produits connus et commercialisés sous les marques Cremophore RH et Nikkol HCO 60, lesquels sont clairement préférés, par exemple par rapport aux esters du saccharose qui y sont mentionnés.

L'exemple 3 de ladite demande de brevet japonais décrit l'obtention d'une préparation aqueuse comprenant un ester d'acide gras du saccharose, désigné F160, utilisé comme composant tensio-actif. La préparation contient 3,5 mg de Ciclosporine et 2 mg d'ester de saccharose dans 1 ml de H<sub>2</sub>O. Pour obtenir la dispersion de Ciclosporine, il est nécessaire d'effectuer un traitement aux ultra-sons pendant 5 minutes à 100W. La préparation obtenue, décrite comme "solution transparente", est utilisée directement sur des animaux afin de déterminer la résorption lymphatique relative. En raison de la très faible solubilité de la Ciclosporine

dans l'eau et de la quantité mineure de tensio-actif utilisée, il est évident que la soi-disant solution est un artefact du traitement aux ultra-sons. Non seulement la concentration en Ciclosporine obtenue est extrêmement faible et donc inappropriée, par exemple pour une forme par voie orale, mais la préparation est également instable et donc d'aucune utilité pratique pour l'obtention d'une forme galénique commerciale quelconque. Elle ne représente essentiellement qu'un système expérimental permettant des essais en laboratoire et rien de plus. Il n'y a pas de proposition d'utiliser des tensio-actifs dans un contexte autre que celui concernant la résorption lymphatique.

La demande de brevet japonais n° 193129/1987 (n° de publication 038029/1989) également de Takada et coll., décrit des préparations pulvérulentes comprenant une ciclosporine en dispersion dans un véhicule solide non tensio-actif, comprenant par exemple le sucre, le sorbitol, l'acide tartrique, l'urée, l'acétophtallate de cellulose, un système acide méthacrylique/méthacrylate de méthyle ou phtallate d'hydroxypropylméthylcellulose, en association avec de faibles quantités d'un tensio-actif. Ici également, le tensio-actif est ajouté dans le but d'augmenter la résorption lymphatique et, dans ce contexte, la demande de brevet a clairement pour objet de fournir un moyen prétendument pratique en vue de la mise en oeuvre de la demande de brevet japonais susmentionnée n° 71682/1985. Le document ne mentionne pas les esters du saccharose comme tensio-actifs possibles. Par contre, les esters du sorbitane sont cités parmi de nombreux tensio-actifs possibles. Toutefois, les produits du type Nikkol HCO 60 sont indiqués comme étant les tensio-actifs préférés et le Nikkol HCO 60 est le seul tensio-actif utilisé dans les exemples. Il n'est pas mentionné dans ce document que l'augmentation de la résorption lymphatique

tique donne des avantages pratiques ou permette de surmonter les difficultés dues à un traitement à base de cyclosporine du type de celles susmentionnées.

L'objet de la présente invention est de fournir de nouvelles formes galéniques de cyclosporine comprenant des monoesters d'acides gras d'un saccharide comme véhicules essentiels, qui permettent de surmonter les difficultés rencontrées lors d'un traitement avec une cyclosporine, par exemple la Ciclosporine, ou de les réduire de façon substantielle. On a trouvé en particulier que les compositions de l'invention permettent la préparation de compositions solides, semi-solides et liquides contenant une cyclosporine en une concentration suffisamment élevée pour permettre par exemple une administration commode par voie orale, tout en améliorant l'efficacité, par exemple en termes de biodisponibilité.

On a trouvé plus particulièrement que les compositions de l'invention permettent un traitement efficace avec une cyclosporine et une amélioration concomitante des taux de résorption ou de biodisponibilité ainsi qu'une réduction des variations des taux de résorption ou de biodisponibilité aussi bien chez chaque patient qu'entre patients recevant la cyclosporine. Selon l'invention, on obtient des formes galéniques à base d'une cyclosporine ne donnant que de faibles variations des taux de cyclosporine dans le sang et/ou dans le sérum sanguin entre doses administrées à chaque patient ainsi qu'entre patients et catégories de patients. L'invention permet donc une réduction de la posologie en cyclosporine nécessaire pour obtenir un traitement efficace. Elle permet en outre une normalisation plus exacte et une optimisation des doses quotidiennes permanentes nécessaires aux divers patients soumis à un traitement à une cyclosporine ainsi que de celles nécessaires aux catégories de

patients soumis à un traitement équivalent.

Par une normalisation plus exacte de la fréquence des doses administrées chez chaque patient et la réponse obtenue chez le patient en ce qui concerne les taux dans le sang et dans le sérum sanguin, ainsi que des paramètres de fréquence d'administration et de réponse pour les groupes de patients, on peut réduire les contrôles et ainsi fortement diminuer les coûts du traitement.

Par réduction de la posologie requise en cyclosporine et/ou la normalisation des caractéristiques atteintes de biodisponibilité, l'invention permet également une réduction de l'apparition d'effets secondaires indésirables, en particulier d'effet néphrotoxique, chez les patients soumis à un traitement à une cyclosporine.

En outre, la présente invention permet la préparation de compositions qui ne sont pas à base d'un alcool, par exemple qui peuvent être exemptes ou essentiellement exemptes d'éthanol. De telles compositions ne posent pas les difficultés de stabilité et de traitement mentionnées plus haut, lesquelles sont inhérentes aux compositions alcooliques connues. L'invention permet donc d'obtenir, entre autres, des compositions qui sont mieux adaptées, par exemple pour une présentation dans des capsules, par exemple dans des capsules de gélatine molles ou dures, et/ou qui éliminent ou réduisent fortement les problèmes liés à l'emballage, du type de ceux mentionnés plus haut, par exemple pour les capsules de gélatine molles.

La présente invention concerne plus particulièrement une composition pharmaceutique comprenant a) une cyclosporine comme substance active, b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide et c) un diluant ou véhicule,  
i) le composant (c) étant un solvant pour les deux

composants (a) et (b), les composants (a) et (b) ayant chacun, indépendamment, une solubilité dans le composant (c) d'au moins 10% à la température ambiante; ou

- ii) le composant (c) étant un solvant pour les deux composants (a) et (b), et les composants (a) et (c) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c)]; ou
- iii) le composant (c) étant un solvant pour les deux composants (a) et (b) et ladite composition étant formulée sous forme de doses unitaires solides appropriées pour une administration par voie orale; ou
- iv) le composant (c) comprenant un poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-glycol ayant un poids moléculaire moyen maximal de 7 000 ou une viscosité maximale à 50°C de 15 000 mPa.s, ou comprenant un éther ou un ester d'un (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyol; ou
- v) ladite composition étant non aqueuse ou essentiellement non aqueuse; ou
- vi) le composant (c) comprenant un véhicule polymère solide, un silicone ou une paraffine liquide ou une paraffine liquide légère et le composant (a) étant présent dans ladite composition sous forme d'une solution solide dans (b).

Les compositions telles que définies sont nouvelles et représentent des variantes particulièrement avantageuses de celles revendiquées d'une manière générale dans la demande de brevet français n° 2 620 336.

Les conditions (i) à (vi) ci-dessus doivent être comprises comme ne s'excluant pas mutuellement. Les compositions de l'invention comprennent donc les compositions telles que définies qui satisfont à une ou plusieurs des conditions susmentionnées sous (i) à

(vi). Les compositions préférées de l'invention sont donc par exemple celles remplissant deux ou plusieurs des conditions (i) à (v).

Par l'expression "composition pharmaceutique", on entend des compositions dont les composants ou ingrédients individuels sont eux-mêmes pharmaceutiquement acceptables, par exemple lorsqu'une administration par voie orale est envisagée, qu'ils sont acceptables pour une telle administration, et lorsqu'une administration par voie topique est envisagée, qu'ils sont acceptables pour une telle administration.

La cyclosporine préférée comme composant (a) est la Ciclosporine. Un autre composant (a) préféré est la [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporine ou cyclosporine G.

Les composants (b) préférés pour une utilisation dans les compositions de l'invention, sont les monoesters solubles dans l'eau d'un acide gras avec un saccharide, par exemple ceux ayant une solubilité dans l'eau d'au moins 3,3% à la température ambiante, c'est-à-dire qui sont solubles dans l'eau à la température ambiante en une quantité d'au moins 1 g de monoester pour 30 ml d'eau.

Le reste d'acide gras des composants (b) peut être un reste d'acide gras saturé ou insaturé ou un mélange de ces restes. Comme composants (c) particulièrement préférés, on peut citer les monoesters d'acides gras en C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, avec un saccharide, en particulier les monoesters solubles dans l'eau d'acides gras en C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, avec un saccharide. Comme composants (c) spécialement appropriés, on peut citer les monoesters de l'acide caproïque, de l'acide caprylique, de l'acide caprique, de l'acide laurique, de l'acide myristique, de l'acide palmitique, de l'acide oléique, de l'acide ricinoléique et de l'acide 12-hydroxystéarique avec un saccharide, spécialement les monoesters de l'acide laurique avec un saccharide.

Le reste de saccharide du composant (b) peut être n'importe quel reste glucidique approprié, par exemple le reste d'un mono-, di- ou tri-saccharide. Avantageusement, le reste de saccharide est celui d'un di- ou tri-saccharide. Les composants (b) préférés comprennent les monoesters d'acides gras en C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, avec un di-saccharide et les monoesters d'acides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>, avec un tri-saccharide.

Les restes de saccharides spécialement appropriés sont les restes du saccharose et du raffinose. Comme composants (b) particulièrement appropriés, on peut donc citer les suivants: le monocaproate, le monolaurate, le monomyristate, le mono-oléate et le monoricinoléate de saccharose, et le monocaproate, le monolaurate, le monomyristate, le monopalmitate et le mono-oléate de raffinose. Les composants (b) particulièrement préférés, sont le monolaurate de raffinose et spécialement le monolaurate de saccharose.

La valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) des composants (b) est avantageusement d'au moins 10.

Les composants (b) ont de préférence un reste d'ester d'une pureté d'au moins 80%, plus préférablement d'au moins 90%, spécialement d'au moins 95%. Leur point de fusion est avantageusement compris entre environ 15 et environ 60°C, plus préférablement entre environ 25 et environ 50°C.

En se référant aux conditions (ii) et (iii) ci-dessus appliquées aux compositions de l'invention, les composants (c) définis sont des matières dans lesquelles les composants (a) et (b) présentent une solubilité substantielle à la température ambiante, par exemple à une température d'environ 20°C. Les composants (c) préférés sont des matières dans lesquelles les composants (a) et (b) ont, indépendamment, une solubilité d'au moins 10% (comme requis par la condi-

tion (i)), de préférence d'au moins 25%, spécialement d'au moins 50% (par exemple dans lesquelles les composants (a) ou (b) ont, indépendamment, une solubilité d'au moins 100 mg, de préférence d'au moins 250 mg, spécialement d'au moins 500 mg/ml) à la température ambiante. Les matières spécialement préférées sont celles dans lesquelles le composant (a) a une solubilité d'au moins 10%, de préférence d'au moins 25%, spécialement d'au moins 50% et/ou dans lesquelles le composant (b) a une solubilité d'au moins 100%, plus préférablement d'au moins 200%, spécialement d'au moins 300% (par exemple dans lesquelles le composant (b) a une solubilité de l'ordre d'au moins 1000, plus préférablement d'au moins 2000, spécialement d'au moins 3000 mg/ml).

Les composants (c) appropriés pour une utilisation dans les compositions de l'invention comprennent:

- c<sup>1</sup>) l'éthanol,
- c<sup>2</sup>) les (alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycols;
- c<sup>3</sup>) les (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyols,
- c<sup>4</sup>) les poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycols, et
- c<sup>5</sup>) les éthers ou esters d'(alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyols, ainsi que leurs mélanges.

Selon l'invention, l'utilisation d'éthanol, seul ou en mélange avec l'un quelconque des composants (c) est toutefois généralement moins préférée.

Lorsque le composant (c) comprend un (alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycol (c<sup>2</sup>), il s'agit de préférence d'un propylèneglycol, spécialement du 1,2-propylèneglycol. Lorsque le composant (c) comprend un (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyol (c<sup>3</sup>), il s'agit de préférence d'un (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)triol, spécialement du glycérol.

Lorsque le composant (c) comprend un poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycol (c<sup>4</sup>), il s'agit avantageusement d'un polyéthylèneglycol. Pour une utilisation dans

les compositions de l'invention, de tels composants ont de préférence un poids moléculaire moyen ne dépassant pas environ 7000 [voir la définition sous (iv)], par exemple jusqu'à 6600, plus préférablement ne dépassant pas environ 2000, par exemple jusqu'à 1600, spécialement jusqu'à environ 500. De tels composants ont de préférence une viscosité maximale d'environ 15 000 mPa.s., plus préférablement d'au moins 1000 mPa.s., spécialement d'environ 200 mPa.s., à 50°C ou, avantageusement, à la température ambiante [voir la condition (iv)]. Comme polyéthylèneglycols appropriés pour une utilisation comme composants (c), on peut citer par exemple ceux décrits par Fiedler, dans Lexikon der Hilfstoffe, 2ème édition revue et augmentée, [1981], vol. 2, pages 726 à 731, en particulier les produits PEG (polyéthylèneglycol) 200, 300, 400 et 600 ainsi que PEG 1000, 2000, 4000 ou 6000, mais spécialement 200, 300 et 400, ayant par exemple les caractéristiques physiques suivantes:

	PEG 200	PEG 300	PEG 400	PEG 600
Poids moléculaire	env. 190-210	env. 285-215	env. 380-420	env. 570-630
viscosité mPa.s.	env. 46-53	env. 66-74	env. 85-95	env. 130-150
Point de congélation	env. -50°C	env. -16 à -12°C	env. -3 à 8°C	env. 15 à 25°C
$n_{D}^{25}$	env. 1,459	env. 1,463	env. 1,465	env. 1,467

Lorsque le composant (c) comprend un éther

ou ester d'un (alkylène en  $C_3-C_5$ )polyol ( $c^5$ ), il s'agit avantageusement d'un (alkylène en  $C_3-C_5$ )triol, en particulier d'un éther ou ester du glycérol. Les composants ( $c^5$ ) appropriés comprennent les éthers ou esters mixtes, c'est-à-dire des composants comprenant d'autres éthers ou esters, par exemple les produits de transestérification des esters d'(alkylène en  $C_3-C_5$ )triols avec d'autres mono-, di- ou polyols.

Les composants ( $c_5$ ) particulièrement appropriés sont les esters mixtes d'acides gras avec un (alkylène en  $C_3-C_5$ )triol/poly(alkylène en  $C_2-C_4$ )-glycol, spécialement les esters mixtes d'acides gras du glycérol et du polyéthylène- ou polypropylène-glycol.

Les composants ( $c^5$ ) spécialement appropriés pour une utilisation selon l'invention, comprennent les produits obtenus par transestérification des glycérides, par exemple les triglycérides, avec des poly(alkylène en  $C_2-C_4$ )glycols, par exemple les polyéthylèneglycols et, éventuellement, le glycérol. De tels produits de transestérification sont généralement obtenus par alcoolyse des glycérides, par exemple des triglycérides, en présence d'un poly-(alkylène en  $C_2-C_4$ )glycol, par exemple le polyéthylèneglycol et, éventuellement, le glycérol (c'est-à-dire pour effectuer la transestérification sur le composant poly-alkylèneglycol/glycérol à partir du glycéride, c'est-à-dire par poly-alkylèneglycolyse/glycérolyse). En général, une telle réaction est effectuée en faisant réagir les composants indiqués (le glycéride, le poly-alkylèneglycol et, éventuellement, le glycérol) à une température élevée, sous atmosphère inerte et sous agitation continue.

Les glycérides préférés sont les triglycérides d'acides gras, par exemple les triglycérides d'acides gras en  $C_{10}-C_{22}$ , comprenant les huiles naturelles et hydrogénées, en particulier les huiles végé-

tales. Comme huiles végétales appropriées, on peut citer par exemple, l'huile d'olive, l'huile d'amande, l'huile d'arachide, l'huile de coco, l'huile de palmier, l'huile de soja et l'huile de germe de blé et, en particulier, les huiles naturelles ou hydrogénées riches en restes esters d'acides gras en C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>.

Les polyalkylèneglycols préférés sont les polyéthylèneglycols, en particulier les polyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire compris entre environ 500 et environ 4000, par exemple entre environ 1000 et environ 2000.

Les composants (c<sup>5</sup>) appropriés comprennent donc les mélanges d'esters d'(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)triols, par exemple les mono-, di- et tri-esters en une quantité relative variable, avec des mono- et di-esters de poly(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycols, en association avec de faibles quantités d'(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)triol libre et de poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)glycol libre. Comme indiqué plus haut, le reste alkylènetriol préféré est le reste du glycérol; les restes polyalkylèneglycol préférés sont les restes de polyéthylèneglycols, en particulier ceux ayant un poids moléculaire compris entre environ 500 et environ 4000; et les restes d'acide gras préférés sont les restes d'acides gras en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>, en particulier les restes d'acides gras en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> saturés.

Les composants (c<sup>5</sup>) particulièrement appropriés peuvent donc être définis comme étant des produits de transestérification d'une huile végétale naturelle ou hydrogénée et d'un polyéthylèneglycol et, éventuellement, du glycérol; ou comme étant des compositions constituées, en totalité ou en partie, de mono-, di- et tri-esters d'acides gras en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> avec le glycérol et de mono- et di-esters d'acides gras en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> avec des polyéthylèneglycols (éventuellement avec par exemple de faibles quantités de glycérol libre

et de polyéthylèneglycol libre).

Les huiles végétales, les polyéthylène-glycols ou les restes de polyéthylène-glycols et les restes d'acides gras préférés en rapport avec les définitions ci-dessus sont indiqués plus haut. Les composants (c<sup>3</sup>) particulièrement appropriés pour une utilisation selon l'invention sont ceux connus et commercialisés sous la marque Gelucir, en particulier les produits suivants:

- i) Gelucir 33/01: Point de fusion = environ 33-38°C et indice de saponification = environ 240/260;
- ii) Gelucir 35/10: Point de fusion = environ 29-34°C et indice de saponification = environ 120-140;
- iii) Gelucir 37/02: Point de fusion = environ 34-40°C et indice de saponification = environ 200-220;
- iv) Gelucir 42/12: Point de fusion = environ 41-46°C et indice de saponification = environ 95-115;
- v) Gelucir 44/14: Point de fusion = environ 42-46°C et indice de saponification = environ 75-95;
- vi) Gelucir 46/07: Point de fusion = environ 47-52°C et indice de saponification = environ 125-145;
- vii) Gelucir 48/09: Point de fusion = environ 47-52°C et indice de saponification = environ 105-125;
- viii) Gelucir 50/02 Point de fusion = environ 48-52°C et indice de saponification = environ 180-200;
- ix) Gelucir 50/13: Point de fusion = environ 46-41°C et indice de saponification = environ 65-85;

x) Gelucir 53/10: Point de fusion = environ 48-53°C et indice de saponification = environ 95-115;

xi) Gelucir 62/05: Point de fusion = environ 60-65°C et indice de saponification = environ 70-90.

Les produits (i) à (x) ci-dessus, ont tous un indice d'acide < 2. Le produit (xi) a un indice d'acide < 5. Les produits (ii), (iii) et (vi) à (x) ont tous un indice d'iode < 3. Le produit (i) a un indice d'iode  $\leq$  8. Les produits (iv) et (v) ont un indice d'iode < 5. Le produit (xi) a un indice d'iode < 10. Les composants (c<sup>5</sup>) ayant un indice d'iode < 1 sont généralement préférés. On notera que les mélanges de composants (c<sup>5</sup>) tels que définis peuvent également être utilisés dans les compositions de l'invention.

Lorsqu'on utilise un composant (c) tel que décrit plus haut [c'est-à-dire un composant remplissant l'une quelconque des conditions (i) à (iv) ci-dessus ou l'un quelconque des composants définis sous (c<sup>1</sup>) à (c<sup>5</sup>)], les compositions de l'invention comprennent généralement le composant (a) dans un véhicule comprenant les composants (b) et (c). Les composants (a) et (b) sont chacun habituellement présents dans les compositions de l'invention sous forme d'une dispersion ou d'une solution, par exemple d'une dispersion ou une solution moléculaire ou miscellaire (y compris, si nécessaire, les solutions solides). Ainsi, le composant (a) est généralement présent sous forme d'une dispersion ou d'une solution dans les deux composants (b) et (c) et les composants (b) sont à leur tour présents sous forme d'une solution dans le composant (c). Dans les compositions de l'invention, le composant (b) sert généralement de véhicule ou de solubilisant (avant et/ou après l'administration) pour le composant (a) et le composant (c) sert de véhicule ou de fluidifiant.

(La présente invention n'est limitée en aucune manière à un rapport fonctionnel quelconque entre les composants (a), (b) et (c), sauf indication contraire).

Lorsque le composant (c) tel que défini plus haut est utilisé, les compositions de l'invention sont de préférence formulées sous forme de doses unitaires solides destinées à une administration par voie orale, par exemple sous forme de capsules de gélatine molles ou dures destinées à une administration par voie orale [voir la condition sous (iii)]. De telles formes de doses unitaires sont décrites en détail ci-après et comprennent avantageusement par exemple de 2 à 200 mg de composant (a) par dose unitaire.

Lorsqu'on utilise un composant (c) tel que décrit plus haut, les composants (a) et (c) sont présents dans les compositions de l'invention de préférence dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c)] [voir la condition sous (ii)]. Les composants (a) et (b) sont avantageusement présents dans un rapport pondéral de 1:3 à 200 [(a):(b)].

Lorsqu'on utilise un composant (c) tel que défini plus haut, les compositions de l'invention sont de préférence non aqueuses ou substantiellement non aqueuses [voir la condition sous (v)], leur teneur en eau devant par exemple être inférieure à 20%, plus préférablement inférieure à 10%, spécialement inférieure à 5%, 2% ou 1% par rapport au poids total de la composition.

La présente invention concerne donc également:

- Une composition pharmaceutique comprenant un composant (a) et un composant (b) tels que définis plus haut et un diluant choisi parmi l'un quelconque des composants (c<sup>1</sup>) à (c<sup>4</sup>) tels que définis plus haut ou leurs mélanges, et remplissant l'une des conditions (ii) à (v) plus haut;

- Une composition pharmaceutique comprenant un composant (a), (b) et (c<sup>2</sup>) tels que définis plus haut et remplissant les conditions (ii), (iii) ou (v) ci-dessus; et
- Une composition pharmaceutique comprenant un composant (a), (b) et (C<sup>5</sup>) tels que définis plus haut.

Lorsqu'on utilise dans les compositions de l'invention un composant (c) tel que défini plus haut [c'est-à-dire un composant remplissant l'une quelconque des conditions (i) à (iv) ou l'un quelconque des composants (c<sup>1</sup>) à (c<sup>5</sup>)], les composants (a) et (c) sont avantageusement présents dans lesdites compositions dans un rapport pondéral d'environ 1:0,5 à 50. Les composants (a) et (c) sont de préférence présents dans un rapport pondéral d'environ 1:1 à 10, plus préférablement d'environ 1:1 à 5, spécialement d'environ 1:1,5 à 2,5, par exemple d'environ 1:1,6 ou 1:2 [(a):(c)]. Les composants (a) et (b) sont avantageusement présents dans lesdites compositions dans un rapport pondéral d'environ 1:3 à 200, de préférence d'environ 1:3 à 100, spécialement d'environ 1:3 à 50. Les composants (a) et (b) sont plus préférablement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:5 à 20, de préférence d'environ 1:5 à 10, spécialement d'environ 1:6,0 à 6,5, par exemple d'environ 1:6,25 [(a):(b)].

Lorsque les compositions de l'invention comprennent du monolaurate de saccharose comme composant (b) et le 1,2-propylèneglycol comme composant (c), les composants (a) et (b) sont présents de préférence dans un rapport pondéral d'environ 1:6 à 7 [(a):(b)] et les composants (a) et (c) sont présents de préférence dans un rapport d'environ 1:1,5 à 2,5, par exemple d'environ 1:2 [(a):(c)].

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c) tel que décrit plus haut, peuvent

être mises sous une forme appropriée quelconque, par exemple destinée à l'administration par voie orale, parentérale ou topique, par exemple pour l'application par voie dermique ou ophtalmique, par exemple pour l'application sur la surface de l'oeil, par exemple pour le traitement de conditions autoimmunes de l'oeil comme indiqué plus haut, ou pour une injection dans la lésion, par exemple pour le traitement du psoriasis.

De telles compositions sont présentées avantageusement sous forme de doses unitaires, soit pour l'administration par voie orale, soit pour tout autre mode d'administration.

La quantité de composant (a) présent dans de telles doses unitaires dépend par exemple des conditions à traiter, du mode d'administration et de l'effet désiré. En général, toutefois, les doses unitaires comprennent avantageusement d'environ 2 à environ 200 mg de composant (a), par exemple de Ciclosporine.

Les formes appropriées pour une administration par voie orale comprennent par exemple les liquides, les granulés etc... Les formes préférées sont toutefois les doses unitaires solides, par exemple sous forme de comprimés ou de capsules, en particulier de capsules de gélatine dures (gélules) ou molles. De telles doses unitaires destinées à une administration par voie orale comprennent avantageusement d'environ 5 à environ 200 mg, plus préférablement d'environ 10 ou 20 à environ 100 mg, par exemple 15, 20, 25, 50, 75 ou 100 mg de composant (a), par exemple de Ciclosporine.

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c) tel que défini plus haut, présente en outre l'avantage de pouvoir servir de base aux compositions présentant des propriétés de libération modifiées, par exemple une libération différée du composant (a) ou une libération du composant (a) sur des périodes

prolongées, par exemple après une administration par voie orale. De telles compositions comprennent également un composant (d) capable de modifier les propriétés de libération de la composition en ce qui concerne le composant (a). De tels composants (d) comprennent par exemple des excipients polymères, en particulier des épaississants, par exemple des épaississants polymères ou colloïdaux, ainsi que des agents gonflant dans l'eau, par exemple des polymères ou des colloïdes gonflant dans l'eau.

Comme composants (d) appropriés on peut citer les suivants:

- d<sup>1</sup>) Les résines polyacryliques et les co-polymères polyacryliques, par exemple les polymères de l'acide acrylique et les copolymères acide acrylique/méthacrylique, par exemple celles connues et commercialisées sous la marque Carbopol (voir Fiedler, loc. cit., 1, pages 206-207), en particulier les Carbopol 934, 940 et 941, et l'Eudragit (voir Fiedler, loc. cit., 1, pages 372-373), en particulier l'Eudragit E, L, S, RL et RS et spécialement l'Eudragit E, L et S;
- d<sup>2</sup>) Les celluloses et ses dérivés, comprenant les alkyl-celluloses, par exemple les méthyl-, éthyl- et propyl-celluloses; les hydroxyalkyl-celluloses, par exemple les hydroxypropyl-celluloses et les hydroxypropyl-alkyl-celluloses telles que les hydroxypropyl-méthyl-celluloses; les celluloses acylées, par exemple les acétates de cellulose, les acétotéréphthalates de cellulose, les acéto-succinates de cellulose et les phatalates d'hydroxypropylméthyl-cellulose et leurs sels tels que le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose. Comme exemples de tels produits appropriés pour une utilisation selon l'invention, on peut citer ceux connus et commercialisés sous les marques Klucel et

Methocel (voir Fiedler, loc. cit., 1, page 521 et 2, page 601), en particulier les Klucel LF, MF, GF et HF et Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M et E 100M;

- d<sup>3</sup>) Les polyvinylpyrrolidones, comprenant par exemple les poly-N-vinylpyrrolidones et les co-polymères de la vinylpyrrolidone telles que les co-polymères vinylpyrrolidone/acétate de vinyle. Comme exemples de tels composés appropriés pour une utilisation selon la présente invention, on peut citer ceux connus et commercialisés sous la marque Kollidon (voir Fiedler, loc. cit., 1 pages 526 et 527), en particulier le Kollidon 30 et 90;
- d<sup>4</sup>) Les résines polyvinylque, comprenant les acétates et les alcools polyvinylques, ainsi que d'autres matières polymères comme la gomme adragante, la gomme arabique, les alginates, par exemple l'acide alginique et ses sels, par exemple les alginates de sodium;
- d<sup>5</sup>) Les silices, comprenant les silices hydrophiles, par exemple les gels de silice alkylée (par exemple méthylée), en particulier la silice colloïdale anhydre connue et commercialisée sous la marque Aerosil [voir Handbook of Pharmaceutical Excipients, publié par la Pharmaceutical Society of Great Britain, pages 253 à 256], en particulier l'Aerosil 130, 200, 300, 380, 0, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 et l'Aerosil R 972 méthylé.

Lorsqu'un composant (d) est présent, il représente avantageusement d'environ 0,5 à 50%, plus préférablement d'environ 1 à 20%, spécialement d'environ 2 à 10% en poids, par rapport au poids total des composants (a)+(b)+(c)+(d).

Lorsque dans les compositions de l'invention le composant (c) comprend:

- (c<sup>6</sup>) un véhicule polymère solide comme indiqué à la

condition (vi) plus haut, il s'agit de préférence d'un véhicule polymère insoluble dans l'eau ou essentiellement insoluble dans l'eau.

Comme composants (c<sup>6</sup>) on préfère spécialement les polyvinylpyrrolidones [voir Fiedler, loc. cit., 2, pages 748-750], comprenant spécialement les polyvinylpyrrolidones réticulées. Comme exemples de tels composés appropriés pour une utilisation selon la présente invention, on peut citer ceux connus et commercialisés sous la marque Kollidon [voir Fiedler, loc. cit., 1, page 527], Kollisept [voir Fiedler, loc. cit., 2, pages 719-720], Povidone et Crospovidone [voir Fiedler, loc. cit., 2, page 751].

Comme composants (c<sup>6</sup>) spécialement appropriés, on peut citer les polyvinylpyrrolidones ayant un poids moléculaire d'au moins environ 10 000, plus préférablement d'au moins environ 20 000 ou 25 000, par exemple ayant un poids moléculaire d'environ 40 000 ou plus. Les polyvinylpyrrolidones réticulées présentent un intérêt particulier. Comme exemples de produits spécifiques appropriés pour une utilisation selon la présente invention comme composants (c<sup>6</sup>), on peut citer: Plasdone XL, Plasdone XL 10 et Crospovidone.

Lorsque les compositions de l'invention comprennent un composant (c<sup>6</sup>), elles comprennent également de préférence un composant (d) gonflant ou soluble dans l'eau, par exemple de la cellulose ou un de ses dérivés tel que défini plus haut sous (d<sup>2</sup>).

Comme autres exemples de tels composés présentant un intérêt particulier pour les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>6</sup>), on peut citer ceux connus et commercialisés sous les marques Avicel [voir Fiedler, loc. cit., 1, pages 160-161], Elcema [voir Fiedler, loc. cit., 1, page 326] et Pharmacoat [voir Fiedler, loc. cit., 2, page 707], par exemple les

produits Avicel PH 101 et PH 102, Elcema et Pharmaccoat 603.

Dans le cas des compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>6</sup>), le composant (a) est présent dans le composant (b) sous forme de solution solide, comprenant les solutions miscellaires solides, par exemple sous forme d'une dispersion entièrement ou substantiellement entièrement moléculaire ou miscellaire. [En pratique, les composants (b) présentent fréquemment au moins un degré de fluidité, par exemple à la température ambiante ou à une température légèrement plus élevée, et ne peuvent donc pas être considérés comme vraiment "solides". L'expression "solution solide", telle qu'utilisée dans la présente demande, doit être donc considérée par exemple comme comprenant des systèmes visqueux ou fortement visqueux]. Les solutions solides comprenant les composants (a) et (b) sont avantageusement dispersées, par exemple sous forme de particules, par exemple de fines particules, dans le composant (c<sup>6</sup>), par exemple entièrement dispersée. Les composants (c<sup>6</sup>) servent donc généralement de matrice désintégrable dans les compositions de l'invention pour les composants (a) + (b). Les composants (d) servent généralement d'agents auxiliaires de désintégration, par exemple en contact avec le contenu du tractus gastro-intestinal.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>6</sup>) comprennent également un composant (e) à savoir un liant et/ou lubrifiant. Comme composés appropriés pour une utilisation comme liant/lubrifiant, on peut citer en particulier les sels d'acides gras et d'alkyl-sulfonates, par exemple les sels de métaux, par exemple ayant au moins 10 atomes de carbone dans le reste acide gras/alkyle, comme les sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux des acides gras en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> et des (alkyl en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>)-

sulfonates, par exemple les sels de calcium, de sodium ou de magnésium. Comme exemples de tels composés appropriés pour une utilisation selon l'invention, on peut citer le laurylsulfate de sodium et le stéarate de magnésium [voir Fiedler, loc. cit., 2 page 584].

Lorsque les compositions de l'invention comprennent un composant (c<sup>6</sup>), les composants (a) et (b) sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:2 à 20, de préférence d'environ 1:2,5 à 10, spécialement d'environ 1:3 à 8 [(a):(b)].

Les composants (c<sup>6</sup>) sont avantageusement présents dans les compositions de l'invention en une quantité d'au moins 10%, plus préférablement d'au moins 15%, spécialement d'au moins 20% en poids, par rapport au poids total de la composition. Les composants (c<sup>6</sup>) sont présents de façon appropriée dans les compositions de l'invention en une quantité comprise entre 10 et 60%, plus préférablement entre 15 et 50%, par exemple d'environ 20 à 40%, par exemple d'environ 25, 30 ou 35% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Lorsqu'un composant (d) est présent, les composants (d) et (c<sup>6</sup>) sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:0,5 à 4, plus préférablement d'environ 1:1 à 3, spécialement d'environ 1:1,5 à 2,5, par exemple d'environ 1:2 ou d'environ 1:2,5 [(d):(c<sup>6</sup>)].

Lorsqu'un composant (e) est présent, les composants (e) et (c<sup>6</sup>) sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:5 à 25, plus préférablement d'environ 1:5 à 20, spécialement d'environ 1:7 à 15 [(e):(c<sup>6</sup>)].

Lorsque les compositions de l'invention comprennent les trois composants (c<sup>6</sup>), (d) et (e), ceux-ci sont avantageusement présents en une quantité globale comprise entre environ 25 et 75%, plus préférablement entre environ 30 et 65%, spécialement entre

environ 40 et 65%, par rapport au poids total de la composition. Le rapport pondéral des composants [(a)+(b)]:[(c)+(d)+(e)] est avantageusement d'environ 1:0,25 à 7,5, plus préférablement d'environ 1:0,5 à 5, spécialement d'environ 1:0,5 à 2, par exemple d'environ 1:0,8, 1:1,2 ou 1:1,3.

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>6</sup>), peuvent être mises sous une forme appropriée quelconque, par exemple destinée à une administration par voie orale, parentérale ou topique. De telles compositions de l'invention se présentent avantageusement sous forme de doses unitaires, destinées à une administration par voie orale ou autre.

La quantité de composant (a) présente dans de telles doses unitaires dépend bien sûr par exemple de la condition à traiter, du mode d'administration et de l'effet désiré. En général, toutefois, elles contiennent avantageusement d'environ 2 à environ 200 mg de composant (a), par exemple de la Ciclosporine.

Les formes appropriées pour une administration par voie orale comprennent les granulés et autres. Les formes préférées sont toutefois les doses unitaires solides, par exemple les comprimés et les capsules. De telles doses unitaires pour l'administration par voie orale comprennent avantageusement d'environ 5 à environ 200 mg, plus préférablement d'environ 10 ou 20 à environ 100 mg, par exemple 15, 20, 25, 50, 75 ou 100 mg de composant (a), par exemple de Ciclosporine.

Lorsque le composant (c) dans les compositions de l'invention comprend (c<sup>7</sup>) un silicone ou une paraffine liquide ou liquide légère comme indiqué par la condition (vi) plus haut, le composant (c<sup>7</sup>) est de préférence facilement coulable à des températures pouvant aller jusqu'à 150°C, de préférence jusqu'à

100°C, spécialement jusqu'à 50°C. Les composants (c') ont avantageusement une viscosité maximale de 15 000 mPa.s., plus préférablement de 1000 mPa.s. aux températures indiquées.

Les hydrocarbures de paraffine appropriés pour une utilisation comme composant (c') sont des paraffines liquides et semi-solides et leurs mélanges, c'est-à-dire la paraffine liquide (Paraffinum liquidum de la Pharmacopée européenne et désignée auparavant huile de vaseline épaisse) et la paraffine liquide légère (Paraffinum perliquidum de la Pharmacopée européenne et désignée auparavant huile de vaseline fluide [voir les paraffines dénommées paraffinum perliquidum et paraffinum subliquidum dans Fiedler loc.cit., 2, pages 690-691]. Pour faciliter la formulation, le composant (c') comprend, en totalité ou en partie, des paraffines fluides ou semi-solides, c'est-à-dire la paraffine liquide ou la paraffine liquide légère ou leurs mélanges, de préférence leurs mélanges. Lorsque toutefois on désire préparer des compositions ayant des propriétés de libération plus lente de la substance active, on ajoute de la paraffine solide (paraffinum solidum de la Pharmacopée européenne).

Lorsque les compositions de l'invention comprennent des paraffines liquides et semi-solides comme composant (c') unique, leur rapport pondéral est de préférence compris entre environ 1:0,5 et 1,0 [liquide:semi-solide]. Dans ce cas, les composants (a) et (c') sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:6 à 200, plus préférablement d'environ 1:6 à 100, spécialement d'environ 1:6 à 20, par exemple d'environ 1:8 [(a):(c')].

Lorsque les compositions de l'invention comprennent en plus une paraffine solide comme composant (c'), le rapport pondéral paraffine liquide/semi-solide à la paraffine solide est avantageusement

d'environ 1:0,06 à 0,1. Dans ce cas, les composants (a) et (c') sont avantageusement présents dans un rapport pondéral de 1:6 à 200, plus préférablement de 1:6 à 100, spécialement de 1:8 à 20, par exemple d'environ 1:10 [(a):(c')].

Les silicones appropriés pour une utilisation comme composant (c') comprennent, en particulier, les polymères fluides, c'est-à-dire liquides et semi-solides ayant une structure de formule  $-(R)_2Si-O-$  dans laquelle R signifie un groupe organique monovalent, par exemple un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , spécialement un groupe méthyle ou phényle. Les polymères spécialement préférés sont les organopolysiloxanes ayant une viscosité comprise entre environ 0,65 et  $10^5$  cP, spécialement entre environ 10 ou 50 à 500 ou 1000 cP.

Pour faciliter la formulation, le composant (c') comprend avantageusement des organopolysiloxanes liquides, par exemple les poly-méthylsiloxanes, par exemple l'une quelconque des huiles de silicone connues, telles que l'huile de silicone 550, DC 200, SF-1066 et SF-1091 [voir Fiedler, loc. cit., 2, page 826]. Lorsque les compositions de l'invention ne comprennent que des organopolysiloxanes liquides, les composants (a) et (c') sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:6 à 200, plus préférablement d'environ 1:6 à 100, spécialement d'environ 1:6 à 20, par exemple d'environ 1:8 [(a):(c')].

Les compositions ayant des propriétés de libération plus lente de la substance active peuvent être obtenues en utilisant comme composant (c') des organopolysiloxanes semi-solides, par exemple l'une quelconque des pâtes de silicone connues, par exemple la pâte de silicone A [voir Fiedler, loc. cit., 2, page 826] ou en les ajoutant par exemple à d'autres si-

licones tels que décrits plus haut. Dans ce dernier cas, le rapport pondéral des silicones liquide:semi-liquide présents dans les compositions de l'invention est avantageusement d'environ 1:0,5 à 1. Dans ce cas, le rapport des composants (a):(c<sup>7</sup>) est avantageusement d'environ 1:6 à 100, de préférence d'environ 1:6 à 20 [(a):(c<sup>7</sup>)].

On notera que des mélanges de composants (c<sup>7</sup>) tels que définis plus haut, peuvent également être utilisés dans les compositions de l'invention.

Lorsque les compositions de l'invention comprennent un composant (c<sup>7</sup>), les composants (a) et (b) sont avantageusement présents dans un rapport pondéral d'environ 1:6 à 20, de préférence d'environ 1:6 à 10, spécialement d'environ 1:6,0 à 6,5, par exemple d'environ 1:6,25 [(a):(b)].

Dans le cas des compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>7</sup>), le composant (a) est présent dans le composant (b), en totalité ou en partie, sous forme d'une dispersion moléculaire ou miscellaire, par exemple sous forme d'une solution solide ou d'une solution miscellaire solide [l'expression "solution solide" ayant le même sens large que pour les compositions comprenant un composant (c<sup>6</sup>)]. La solution solide comprenant les composants (a) et (b) est avantageusement dispersée sous forme de particules, par exemple de fines particules, avec le composant (c<sup>7</sup>), par exemple dans tout le composant (c<sup>7</sup>).

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>7</sup>), peuvent être mises sous une forme appropriée quelconque, par exemple destinée à une administration par voie orale, parentérale ou topique, par exemple pour une application par voie dermique ou ophtalmique, par exemple pour une application sur la surface de l'oeil, par exemple pour le traitement de conditions autoimmunes de l'oeil, comme décrit plus

haut, ou pour une injection dans la lésion, par exemple pour le traitement du psoriasis. Les compositions se présentent avantageusement sous forme de doses unitaires, destinées à une administration par voie orale ou autre.

La quantité de composant (a) présent dans de telles doses unitaires dépend naturellement par exemple de la condition à traiter, du mode d'administration et de l'effet désiré. En général, toutefois, chaque dose unitaire contient d'environ 2 à environ 200 mg de composant (a), par exemple de Ciclosporine.

Les formes appropriées pour une administration par voie orale, comprennent les liquides, les granulés et autres. Les formes préférées sont toutefois les doses unitaires solides, par exemple sous forme de comprimés ou de capsules, en particulier de capsules, notamment de gélules ou de capsules molles. Chaque dose unitaire comprend avantageusement d'environ 5 à environ 200 mg, plus préférablement d'environ 10 ou 20 à environ 100 mg, par exemple 15, 20, 25, 50, 75 ou 100 mg de composant (a), par exemple de Ciclosporine.

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>7</sup>) peuvent également servir de base pour les compositions présentant des propriétés de libération modifiées, par exemple la libération différée du composant (a) ou la libération du composant (a) sur une période de temps prolongée, par exemple après une administration par voie orale. De telles compositions peuvent être obtenues comme décrit plus haut, par introduction de quantités appropriées de composants (c<sup>7</sup>) solides ou semi-solides. Elles peuvent également être obtenues par introduction d'un composant (d) supplémentaire, capable de modifier les propriétés de libération de la composition en relation avec le composant (a). De tels composants (d) comprennent par exemple des excipients polymères, en particulier des

épaisseurs, par exemple des épaississants polymères ou colloïdaux ainsi que des agents gonflant dans l'eau, par exemple des colloïdes ou des polymères gonflant dans l'eau, par exemple l'un quelconque des composés définis plus haut sous (d<sup>1</sup>) à (d<sup>5</sup>).

Lorsqu'un composant (d) est présent, il représente de préférence une quantité comprise entre environ 0,5 et 30%, plus préférablement entre environ 1 et 20%, spécialement entre environ 1 et 10% en poids, par rapport au poids total des composants (a)+(b)+(c<sup>7</sup>)+(d).

Les composants (d<sup>5</sup>) sont particulièrement indiqués pour une utilisation dans les compositions de l'invention comprenant un silicone comme composant (c<sup>7</sup>).

Les compositions de l'invention comprenant un composant (c<sup>6</sup>) ou (c<sup>7</sup>) sont de préférence non aqueuses ou essentiellement non aqueuses, par exemple comme décrit plus haut pour les compositions comprenant d'autres composants (c).

Les compositions selon l'invention peuvent, quel que soit le composant (c) choisi [par exemple que le composant (c) comprenne l'un quelconque des composants (c<sup>1</sup>) à (c<sup>7</sup>) indiqués plus haut ou n'importe quel mélange de ces composés], comprendre tout additif supplémentaire, par exemple ceux connus et utilisés habituellement dans la technique, par exemple des anti-oxydants [par exemple le palmitate d'ascorbyle, les tocophérols, le butyl-hydroxy-anisole (BHA) ou le butyl-hydroxy-toluène (BHT)], des aromatisants etc...

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent également avantageusement un ou plusieurs stabilisants ou agents tampons, en particulier pour empêcher l'hydrolyse du composant (b) ou la dégradation du composant (a) pendant la mise en œuvre ou le stockage. De tels stabilisants peuvent être des

stabilisants acides tels que l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide tartrique ou l'acide fumarique, ou des stabilisants basiques tels que l'hydrogénophosphate de potassium, la glycine, la lysine, l'arginine ou le tris(hydroxyméthyl)aminométhane.

De tels stabilisants ou agents tampons sont ajoutés de façon appropriée en une quantité suffisante pour obtenir ou maintenir un pH compris entre environ 3 et 8, plus préférablement d'environ 5 à 7, par exemple entre 6 et 7. De tels stabilisants sont généralement présents en une quantité maximale de 5% en poids par rapport au poids total de la composition, ou jusqu'à 10% en poids, par exemple lorsqu'on utilise de l'acide citrique ou de l'acide acétique. Les compositions de l'invention, en particulier les compositions dans lesquelles le composant (a) est la Ciclosporine, ayant un pH correspondant aux valeurs indiquées plus haut, sont préférées.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent également un tensio-actif exempt de restes polyoxyalkylène tel que par exemple le dioctylsuccinate, le dioctyl-sulfo-succinate, le di[2-éthyl-hexy]-succinate, le laurylsulfate de sodium ou les phospholipides, par exemple les lécithines. Lorsqu'un tel tensio-actif est présent, il est avantageusement présent en une quantité comprise entre 5 et 50, de préférence entre 10 et 50, par exemple de 10 à 25%, par rapport au poids du composant (b).

Dans le cas des compositions de l'invention comprenant un composant (a) en solution solide dans le composant (b), par exemple lorsque le composant (c) est un composant (c<sup>6</sup>) ou (c<sup>7</sup>) comme décrit plus haut, le stabilisant, l'agent tampon et/ou le tensio-actif tels que décrits plus haut, sont avantageusement incorporés à la solution solide. De tels composés peuvent également être inclus dans le composant (c) etc...

Les compositions de l'invention, sans tenir compte du composant (c) choisi, sont de préférence exemptes ou substantiellement exemptes d'éthanol et contiennent par exemple moins de 5,0%, plus préférablement moins de 1,5%, par exemple de 0 à 1,0% d'éthanol, par rapport au poids total de la composition.

La présente invention comprend donc également un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que décrite plus haut, procédé selon lequel on mélange ou on combine intimement les composants (a), (b) et (c) tels que définis plus haut, éventuellement avec un composant (d) et/ou d'autres composants, par exemple un stabilisant, un agent tampon ou un tensio-actif tels que décrits plus haut et, si nécessaire, on présente la composition obtenue sous forme d'une dose unitaire, destinée par exemple à une administration par voie orale, par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de gélules ou sous une autre forme appropriée.

Lorsque le composant (c) est un solvant pour les composants (a) et (b), ou comprend un composant ( $c^1$ ), ( $c^2$ ), ( $c^3$ ), ( $c^4$ ) ou ( $c^5$ ) tels que définis plus haut, les composants (a), (b) et (c) sont avantageusement mélangés dans le procédé décrit ci-dessus par dissolution des composants (a) et (b) dans le composant (c), par exemple en chauffant à des température allant jusqu'à 50 ou 150°C, de préférence ne dépassant pas 70 ou 75°C. Le mélange ainsi obtenu peut ensuite être combiné avec les composants (d) etc..., par exemple par mélange intime selon des techniques connues des spécialistes. Le remplissage, par exemple dans des gélules ou des capsules molles, est effectué avantageusement à une température élevée, par exemple jusqu'à 50°C, pour rendre la composition fluide, par exemple à chaud.

Dans le cas de compositions de l'invention

comprenant un composant (a) en solution solide dans le composant (b), par exemple les compositions comprenant un composant (c<sup>6</sup>) ou (c<sup>7</sup>) tels que décrits plus haut, ledit procédé comprend avantagieusement d'abord la préparation d'une solution solide de (a) dans (b) et ensuite le mélange ou la combinaison intime de la solution solide obtenue, avec les composants (c) restants et, éventuellement avec (d) etc...

Les solutions solides comprenant les composants (a) dans (b) peuvent être préparées selon des techniques connues des spécialistes, par exemple par solidification d'une masse fondu comprenant (a) en solution dans (b), ou par élimination du solvant d'une solution comprenant les composants (a) et (b). Conformément à l'objectif de l'invention, cette dernière alternative est généralement préférée.

Les solvants appropriés pour les composants (a) et (b) comprennent les alcanols inférieurs, par exemple l'éthanol. Des stabilisants, des agents tampon et/ou des tensio-actifs sont avantagieusement incorporés au stade de la solution.

La solution solide ainsi obtenue est ensuite combinée, par exemple sous forme de fines particules, avec le composant (c) et, éventuellement, avec les composants (d) et (e)..., par exemple par répartition dans le composant (c).

Bien qu'il soit possible d'utiliser de l'éthanol pour la préparation des compositions de l'invention, par exemple pour la préparation de solutions solides comme décrit plus haut, on préfère l'éliminer, par exemple par évaporation, avant de terminer la préparation de la forme finale, afin d'obtenir un produit exempt d'éthanol ou实质iellement exempt d'éthanol comme mentionné plus haut.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Le monolaurate de saccharose L-1969 utilisé dans les exemples est disponible dans le commerce auprès de Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo 104, Japon: valeur HLB = au moins 12,3; pureté du reste d'ester laurylique = au moins 95%; F = environ 35°C; décomposition à environ 235°C; tension de surface d'une solution aqueuse à 0,1% en poids = environ 72,0 dyn/cm à 25°C.

EXEMPLES

INGREDIENTS	QUANTITE (mg)
1. a) Cycloporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
b) Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
c) 1,2-propylèneglycol	<u>100,0</u>
	TOTAL 462,5
2. a) Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
b) Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
c) Glycérol	<u>100,0</u>
	TOTAL 462,5
3. a) Cyclosporine par ex. Ciclosporine)	50,0
b) Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
c) PEG 200	<u>100,0</u>
	TOTAL 462,5
4. a) Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
b) Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
c) PEG 400	<u>100,0</u>
	TOTAL 462,5

5.	a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
	b)	Monolaurate de saccharose L-1695	350,0
	c)	1,2-propylèneglycol	100,0
	d)	Eudragit E	<u>50,0</u>
		TOTAL	550,0
6.	a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
	b)	Monolaurate de saccharose L-1695	350,0
	c)	1,2-propylèneglycol	100,0
	d)	Methocel K100	<u>110,0</u>
		TOTAL	610,0
7.	a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
	b)	Monolaurate de saccharose L-1695	350,0
	c)	1,2-propylèneglycol	100,0
	d)	Aerosil 200	<u>15,0</u>
		TOTAL	515,0
8.	a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
	b)	Monolaurate de saccharose L-1695	350,0
	c)	PEG 400	200,0
	d)	Eudragit L	<u>2,5</u>
		TOTAL	602,5
9.	a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
	b)	Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
	c)	Gelucir (par ex. Gelucir 42/12, 44/14 ou 35/10	<u>100,0</u>
		TOTAL	462,5

10. a)	Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	50,0
b)	Monolaurate de saccharose L-1695	312,5
c)	Gelucir	100,0
d)	Klucel LF	<u>50,0</u>
	TOTAL	512,5

On prépare la composition de l'exemple 1 par dissolution, sous agitation et chauffage au bain d'huile à 100°C, des composants (a) et (b) dans le composant (c). On prépare de manière analogue les compositions des exemples 2 à 10. Aux exemples 5 et 8, on dissout le composant (d) dans le mélange de composants (a) à (c) obtenu initialement. Aux exemples 6, 7 et 10, on met en suspension le composant (d) dans les composants (a) à (c).

Sous chauffage, on verse les compositions obtenues dans des gélules, taille 1 (exemples 1 à 4 et 9), ou taille 0 (exemples 5 à 7 et 10), pour donner un produit final encapsulé, chaque gélule contenant 50 mg de cyclosporine (par exemple de Ciclosporine). Ces gélules sont appropriées pour la prévention des rejets de greffes ou pour le traitement de maladies auto-immunes, par exemple par administration de 1 à 5 gélules par jour.

#### EXEMPLES

INGREDIENTS	QUANTITE (mg)
11. a) Cyclosporine (par ex. Ciclosporine)	100,0
b) Monolaurate de saccharose L-1695	300,0
c) Plasdione XL	350,0
d) Avicel PH 102	150,0
e) Laurylsulfate de sodium	<u>25,0</u>
TOTAL	925,0

## 12. a) Cyclosporine (par ex.

Ciclosporine)	50,0
b <sup>1</sup> ) Monolaurate de saccharose	
L-1695	350,0
b <sup>2</sup> ) Monostéarate de saccharose	50,0
c) Crospovidone	250,0
d) Elcema	150,0
e) Stéarate de magnésium	<u>30,0</u>
	TOTAL 880,0

## 13. a) Cyclosporine (par ex.

Ciclosporine)	50,0
b) Monolaurate de saccharose	
L-1695	160,0
c) Plasdome XL 10	200,0
d <sup>1</sup> ) Pharmacoate 603	25,0
d <sup>2</sup> ) Avicel PH 101	75,0
e) Stéarate de magnésium	<u>20,0</u>
	TOTAL 530,0

Les compositions 11 à 13 ci-dessus comprennent également chacune (f) 25 mg d'acide tartrique et/ou (g) 50 mg de dioctylsuccinate, de préférence les deux, pour donner un poids final de 1000 mg pour la composition 11, de 955 mg pour la composition 12 et de 605 mg pour la composition 13.

On prépare les compositions 11 à 13 comme suit: On dissout les composants (a) et (b) dans de l'éthanol absolu et on évapore complètement l'éthanol à 50°C sous pression réduite. On mélange à fond les composants (c) à (e) [par addition des composants (f) et (g) lorsqu'ils sont utilisés] en utilisant les techniques habituelles de mélange. On transforme en poudre fine la solution solide comprenant [(a)+(b)], on la mélange uniformément dans [(c)-(g)] et on comprime la masse uniforme résultante, ce qui donne des comprimés contenant chacun 100, 50 ou 25 mg de composant (a) et appropriés pour une utilisation dans la

prévention des rejets de greffes ou dans le traitement de maladies auto-immunes, par exemple par administration de 1 à 5 comprimés par jour.

EXEMPLES

INGREDIENTS	QUANTITE (mg)
-------------	---------------

14. a) Cyclosporine (par ex.

Cyclosporine)	50,0
---------------	------

b) Monolaurate de saccharose

L-1695	312,5
--------	-------

c) Paraffine liquide légère 397,5

TOTAL	760,0
-------	-------

15. a) Cyclosporine (par ex.

Cyclosporine)	50,0
---------------	------

b) Monolaurate de saccharose

L-1695	312,5
--------	-------

c) Huile de silicone DC 200 397,5

TOTAL	760,0
-------	-------

On dissout les composants (a) et (b) dans de l'éthanol absolu et on évapore complètement l'éthanol à 50°C sous pression réduite. La solution solide obtenue est transformée en poudre fine que l'on met uniformément en suspension dans le composant (c). On verse la suspension liquide obtenue dans des gélules de taille 0 pour obtenir un produit final encapsulé, chaque gélule contenant 50 mg de cyclosporine (par exemple de Ciclosporine). Ces gélules sont appropriées pour la prévention des rejets de greffes ou pour le traitement des maladies auto-immunes, par exemple par administration de 1 à 5 gélules par jour.

EXEMPLESINGREDIENTSQUANTITE (mg)

16. a) Cyclosporine (par ex.

Ciclosporine 50,0

b) Monolaurate de saccharose

L-1695 312,5

c) Paraffine liquide 372,5

d) Paraffine solide 25,0

TOTAL 760,0

17. a) Cyclosporine (par ex.

Ciclosporine) 50,0

b) Monolaurate de saccharose

L-1695 312,5

c) Paraffine liquide légère 397,5

d) Aerosil 10,0

TOTAL 770,0

On prépare les compositions 16 et 17 de manière analogue aux compositions 14 et 15 ci-dessus. Dans la composition 16, on combine en premier les composants (c) et (d) par fusion et agitation intime. La solution solide comprenant [(a)+(b)] est mise ensuite en suspension dans [(c)+(d)]. Dans la composition 17, le composant (d) est mis en suspension, ensemble avec [(a)+(b)], dans le composant (c).

On peut préparer des compositions équivalentes à celles des exemples 1 à 17 en remplaçant la Ciclosporine comme composant (a) par n'importe quelle autre cyclosporine, par exemple la [Nva]<sup>2-</sup> Ciclosporine, ou en remplaçant le monolaurate de saccharose comme composant (b) par n'importe quel monoester d'acide gras avec un saccharide, par exemple comme indiqué plus haut, par exemple le monolaurate de raffinose, dans chaque cas en quantités identiques ou équivalentes ou en proportions relatives.

Les propriétés avantageuses des compositions

de l'invention peuvent être mises en évidence dans les essais suivants:

ETUDE DE BIODISPONIBILITE DES COMPOSITIONS DE L'INVENTION EFFECTUEE CHEZ LE CHIEN

a) Compositions d'essai

COMPOSITION I comme pour l'exemple 1

COMPOSITION II comme pour l'exemple 14

b) Méthode d'essai

On utilise des groupes de 8 chiens beagle (mâles, de 11-13 kg). 18 heures avant l'administration de la composition à essayer, les animaux sont privés de nourriture mais ont libre accès à de l'eau jusqu'à l'administration. On administre les compositions à essayer par gavage, puis 20 ml d'une solution de NaCl à 0,9%. Trois heures après l'administration de la composition à essayer, les animaux ont libre accès à la nourriture et à l'eau.

On prélève des échantillons de 2 ml de sang (ou 5 ml pour l'essai témoin) à partir de la veine saphène que l'on recueille dans des tubes en plastique de 5 ml contenant de l'EDTA à -15 min. (essai témoin), 30 minutes et 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après l'administration. On stocke les échantillons de sang à -18°C pendant l'essai.

On analyse les échantillons de sang par RIA. On calcule les aires sous la courbe selon la méthode des trapèzes à partir des courbes concentration plasmatiques/temps. L'analyse des variations est effectuée à partir de l'aire sous la courbe (AUC), de la Cmax (concentration maximale) et du Tmax (temps maximal).

c) Résultats

Le tableau suivant donne les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (en ng hr./ml<sup>-1</sup>)

et de la Cmax (en  $\text{ng}/\text{ml}^{-1}$ ) calculées à partir des essais types, ainsi que les variations de réponse calculées parmi les animaux soumis à l'essai recevant la même composition (CV)

COMPOSITION	AUC (0-24h)	CV (%)	Cmax	CV%
I	3058	19,9	583	30,9
II	2894	14,91	544	19,7

On notera que les compositions de l'invention présentent une biodisponibilité élevée (AUC et Cmax) associée à une variation relativement faible de la réponse des sujets aussi bien pour l'AUC que pour la Cmax.

On peut obtenir des résultats avantageux comparables en utilisant les autres compositions des exemples 1 à 17, en particulier les compositions des exemples 1 à 10.

#### ESSAI CLINIQUE

Les propriétés avantageuses des compositions de l'invention destinées à une administration par voie orale peuvent également être mises en évidence dans les essais cliniques suivants:

Les essais sont effectués sur des adultes volontaires, par exemple des hommes ayant un niveau élevé de formation et âgés de 30 à 55 ans. Chaque groupe comprend 12 personnes.

On applique les critères d'inclusion/exclusion suivants:

#### Inclusion:

ECG normal; pression sanguine et rythme-cardiaque normaux; poids = 50-95 kg.

#### Exclusion:

Maladie intercurrente susceptible de gêner

l'absorption, la répartition, le métabolisme, l'excrétion ou l'innocuité du médicament; symptômes d'une maladie cliniquement significative pendant les 2 semaines précédents l'essai; résultats de laboratoire ou de l'électrocardiogramme anormaux; nécessité d'une médication concomitante pendant la durée de l'étude; administration de tout médicament connu pour sa toxicité potentielle bien définie sur un organe vital, au cours des 3 mois précédents; administration de tout médicament d'essai 6 semaines avant le début de l'essai; antécédent d'abus de médicament ou d'alcool; perte de 500 ml ou plus de sang au cours des 3 derniers mois; réaction contraire ou une hypersensibilité au médicament; antécédent d'allergie nécessitant un traitement médical; hépatite -B/HIV-positive.

Un examen physique complet et un ECG sont effectués avant et après l'essai. On analyse les paramètres suivants 1 mois avant et après l'essai:

#### Hématologie:

Numération des globules rouges, hémoglobine, hématocrite, vitesse de sédimentation, numération des globules blancs, numération des plaquettes sanguines, formule leucocytaire, glycémie à jeûn.

#### Sérum/plasma:

Protéines totales et électrophorèse, cholestérol, triglycérides,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , créatinine, urée, acide urique, SGOT, SGPT, -GT, alcaline phosphatase, bilirubine totale,  $\alpha$ -amylase; pH de l'urine, microalbumine, glucose, érythrocytes, corps cétoniques, sédiments.

La clearance de la créatinine est également déterminée 1 mois avant le début de l'essai.

Chaque patient reçoit les compositions d'essai de manière randomisée. On administre les compositions par voie orale en une seule fois, à savoir une dose de 150 mg de cyclosporine, par exemple de Ciclos-

porine, et on laisse un intervalle de 14 jours entre chaque administration.

L'administration a lieu le matin après un jeûne de 10 heures pendant la nuit précédente où seul l'absorption d'eau est autorisée. Pendant les 24 heures suivants l'administration seuls des boissons sans caféine sont permises. Pendant les 12 heures suivant l'administration, les patients ne sont pas autorisés à fumer. Ils reçoivent un déjeuner normalisé 4 heures après l'administration.

On prélève des échantillons de sang (2 ml) 1 heure avant l'administration et 25 minutes, une demi-heure, 1 heure, 1 heure et demie, 2 heures, 2 heures et demie, 3 heures, 3 heures et demie, 4 heures, 4 heures et demie, 5 heures, 6 heures, 9 heures, 12 heures, 14 heures, 24 heures, 28 heures et 32 heures après l'administration. Pour la détermination de la créatinine, on prélève des échantillons de sang de 2 ml immédiatement avant l'administration et 12, 24 et 48 heures après l'administration. Pour la détermination de la cyclosporine, on recueille des échantillons dans deux tubes à revêtement de polystyrène contenant du EDTA (1 ml chacun) à chaque repère de temps et on les congèle à -20°C après agitation douce. On analyse la présence de cyclosporine dans le sang complet selon la méthode RIA spécifique utilisant des anticorps monoclonaux et/ou nonspécifique, la limite de détection dans les deux cas étant d'environ 10 ng/ml.

Dans les essais effectués selon le protocole ci-dessus, par exemple en comparant la composition de l'exemple 1 sous forme de gélules avec le soluté buvable de Ciclosporine du commerce sous forme de capsules molles (Ciclosporine = 50 mg, Labrafil = 150 mg, éthanol = 50 mg, huile de maïs = 213 mg, poids final du contenu = 463 mg/dose) servant de témoin, on enregistre des taux de biodisponibilité substantielle-

ment élevés pour la composition de l'exemple 1 en comparaison avec la composition témoin, comme il ressort des valeurs de l'AUC (0-32 heures) et de la Cmax. En outre, la comparaison de la variation de la concentration de Ciclosporine dans le sang (telle que déterminée selon la méthode RIA spécifique utilisant des anticorps monoclonaux) en fonction du temps après une administration unique des compositions à essayer pour une dose de Ciclosporine de 150 mg, met en évidence une réduction importante de la variation de la réponse entre tous les patients recevant la composition de l'exemple 1 par rapport à celle de tous les patients recevant la composition témoin.

On obtient des résultats identiques ou équivalents après une administration par voie orale des autres compositions de l'invention, par exemple comme décrits aux exemples.

## REVENDICATIONS

1. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend
  - a) une cyclosporine comme substance active,
  - b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide et
  - c) un diluant ou véhicule,
    - i) le composant (c) étant un solvant pour les deux composants (a) et (b), les composants (a) et (b) ayant chacun, indépendamment, une solubilité dans le composant (c) d'au moins 10% à la température ambiante; ou
    - ii) le composant (c) étant un solvant pour les deux composants (a) et (b), et les composants (a) et (c) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c)]; ou
    - iii) le composant (c) étant un solvant pour les deux composants (a) et (b) et ladite composition étant formulée sous forme de doses unitaires solides appropriées pour une administration par voie orale; ou
    - iv) le composant (c) comprenant un poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-glycol ayant un poids moléculaire moyen maximal de 7 000 ou une viscosité maximale à 50°C de 15 000 mPa.s, ou comprenant un éther ou un ester d'un (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyol; ou
    - v) ladite composition étant non aqueuse ou essentiellement non aqueuse; ou
    - vi) le composant (c) comprenant un véhicule polymère solide, un silicone ou une paraffine liquide ou une paraffine liquide légère et le composant (a) étant présent dans ladite composition sous forme d'une solution solide dans (b).

2. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend

- a) une cyclosporine comme substance active,
- b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide et
- c) un diluant choisi parmi
  - c<sup>1</sup>) l'éthanol
  - c<sup>2</sup>) les (alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycols,
  - c<sup>3</sup>) les (alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)polyols,
  - c<sup>4</sup>) les poly-(alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)glycols, et
    - les mélanges de ces composés,
- ii) les composants (a) et (c) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c)]; ou
- iii) ladite composition étant formulée sous forme de doses unitaires solides appropriées pour une administration par voie orale; ou
- iv) le composant (c) comprenant un composant (c<sup>4</sup>) ayant un poids moléculaire moyen maximal de 7000 ou une viscosité maximale à 50° de 15 000 mPa.s.; ou
- v) ladite composition étant non aqueuse ou substantiellement non aqueuse.

3. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend

- a) une cyclosporine comme substance active,
- b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide et
- c<sup>2</sup>) le 1,2-propylèneglycol,
- ii) les composants (a) et (c<sup>2</sup>) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c<sup>2</sup>)]; ou
- iii) ladite composition étant formulée sous forme de doses unitaires solides appropriées pour une administration par voie orale; ou
- v) ladite composition étant non aqueuse ou substantiellement non aqueuse.

4. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composants (a) et (b) sont présents dans un rapport

pondéral de 1:3 à 200 [(a):(b)].

5. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend

- a) une cyclosporine comme substance active sous forme d'une solution solide dans
- b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide, et
- c<sup>6</sup>) un véhicule polymère solide, comprenant une polyvinylpyrrolidone.

6. Une composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que les composants (a) et (b) sont présents dans un rapport pondéral de 1:2 à 20 [(a):(b)], et le composant (c<sup>6</sup>) est présent en une quantité d'au moins 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires comprenant de 2 à 200 mg de composant (a) par dose unitaire.

8. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend

- a) une cyclosporine comme substance active,
- b) un monoester d'un acide gras avec un saccharide et
- c<sup>2</sup>) le 1,2-propylèneglycol,

ladite composition étant sous forme de doses unitaires comprenant d'environ 20 à environ 100 mg de composant (a) par dose unitaire, les composants (a) et (b) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:3 à 200 [(a):(b)] et les composants (a) et (c) étant présents dans ladite composition dans un rapport pondéral de 1:0,5 à 50 [(a):(c)].

9. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le composant (a) est la Ciclosporine ou la [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporine.

2642650

52

10. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composant (b) comprend du monolaurate de saccharose ou de raffinose.

371

This Page Blank (uspto)